4.

Zur Lehre vom Sarkom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Königl. bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Heinrich Zeiss,

prakt. Arzt

aus Marburg a/L

Marburg a/L.

Oscar Ehrhardt's Buchdruckerei.

(Hermann Merkel.)

1895.



Zur Lehre vom Sarkom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Königl. bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Heinrich Zeiss,

prakt. Arzt

aus Marburg a/L.

Marburg a/L.

Oscar Ehrhardt's Buchdruckerei.

(Hermann Merkel.)

1895.



Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit gewidmet.

Referent: Herr Hofrat Prof. von Rindfleisch.

Unter allen Geschwülsten bösartigen Charakters fielen schon früh jene gefässreichen Tumoren auf, welche eine ungeheure Vorliebe zum Rezidivieren zeigten, und die man jetzt allgemein als kleinzellige Rund- oder Spindelzellensarkome bezeichnet.

Die Benennung Sarkom knüpft ursprünglich an gewisse polypöse Geschwülste der Nasenhöhle an, wie namentlich aus einer Stelle des Galen hervorgeht: „Sarcoma est incrementum carnis (*αὔξησις σαρκός*) in naribus, modum naturae excedens“. Spätere Autoren verwendeten dann die Bezeichnung allgemein für solche Gewächse, welche nach Consistenz und Aussehen als fleischige bezeichnet werden konnten; ja der Begriff des Sarkoms wurde derart verallgemeinert, dass so ziemlich alle Gewächse, mit Ausnahme der knöchernen und der eigentlichen Balggeschwülste, in demselben Platz fanden; dadurch stellte sich natürlich das Bedürfniss heraus, eine grössere Anzahl von Unterarten zu trennen.

Zuerst ergriff Abernethy (Med.-chir. Beob. London 1803, deutsch von Meckel, Halle 1809. pag. 14) die Frage nach der Einteilung der Sarkome, und er unterscheidet ein vascularisiertes Sarkom, ein Fettsarkom, das pancreatische, medulläre, carcinomatöse und Balgsarkom.

Von Laennec (Dict. des sciences méd. T. II. p. 55) wurde zuerst das Medullärsarkom (Encephaloid, Tumeur

bildete, so rechnete er eine grosse Reihe von Geschwülsten, welche wir gegenwärtig als Sarkome auffassen, zu den Carcinomen, so die Pigmentgeschwülste (Carcinoma melanodes), gewisse Knochengeschwülste (Carcinoma osteoides), den sogenannten Bündelkrebs (Carcinoma fasciculatum).

Erst die eingehende, histologische Untersuchung eines umfassenden Materials und die histologisch-genetische Behandlung der ganzen Sarkomfrage machten es möglich, einige Ordnung in die Klassification der sarcomatösen Geschwülste zu bringen. Den Schlussstein dieser Arbeiten sehen wir in der Onkologie Virchow's, der die gegenwärtige Stellung des Sarkom's im System der Onkologie begründet hat, und dessen Lehre von den Sarkomen eine so durchgreifende Veränderung der bestandenen Anschauungen mit sich brachte, dass er mit Recht sagen konnte, noch nie vor ihm sei das Material in so eingehender und umfassender Darstellung behandelt worden.

Wenn auch im letzten Dezennium einige Aenderungen in der Auffassung eingetreten sind, so steht im Grossen und Ganzen doch noch die gesammte Geschwulstlehre auf dem Boden des Virchow'schen Fundamentes. Virchow, welcher sich gegen das Fallenlassen der Bezeichnung Sarkom aussprach, wies nach, dass eine Anzahl der aus dem Bindegewebe hervorgehenden Geschwülste auf Grund histologischer Verwandtschaft und in Berücksichtigung gewisser Uebereinstimmungen in ihrer Lebensgeschichte unter jener Benennung (Sarkom) zusammen zu fassen seien.

Das Sarkom schliesst sich nach dieser, von den Pathologen der Neuzeit allgemein angenommenen Auffassung, eng an die typischen Geschwülste der Bindesubstanzreihe an; es unterscheidet sich von ihnen durch die vorwiegende Entwickelung der zelligen Elemente.

Steht demnach jeder einzelnen Art der Bindegewebsgeschwülste eine Sarkomart gegenüber, so scheint auf den ersten Blick die Annahme begründet, dass ein Sarkom nichts anderes sei, als das Produkt der stärkeren Zellwucherung in einer typischen Bindegewebsgeschwulst; dass man also von einer sarkomatösen Entartung bestimmter Geschwülste sprechen könne, oder von einem Myxoma sarcomatosum, Fibroma sarcomatosum u. s. w. Demnach würde das Sarkom zu den Bindegewebsgeschwülsten im weiteren Sinn eine analoge Stellung einnehmen, wie das Carcinom zu den Adenomen und Epitheliomen.

Insofern durch die stärkere Wucherung der zelligen Elemente eine gewisse Atypie des Geschwulstgewebes im Vergleich mit dem physiologischen Gewebe und der Struktur der sogenannten typischen Geschwülste unverkennbar hervortritt, lässt sich das Sarkom als die dem mittleren Keimblatt angehörige, atypische Neubildung bezeichnen, wie das Carcinom durch atypische Wucherung der Elemente des Horn- und Darmdrüsenblattes zu stand kommt. Für die systematische Auffassung erscheint die eben dargelegte Beziehung brauchbar, nur darf man nicht folgern, dass nun auch jedes Sarkom ein typisches Stadium zuerst durchlaufen habe; es beginnen vielmehr im Gegenteil viele Sarkome sofort mit der Entwickelung des zellreichen Gewebes, wie auch die Töchterknoten eines primären Sarkoms von vornherein den Charakter der sarkomatösen Wucherung tragen.

Wenn wir demnach, dem Vorgange Virchow's folgend, das Sarkom als eine zur Gruppe der Bindesubstanzgeschwülste gehörige Neubildung bezeichnen, welche durch vorwiegende Entwickelung der zelligen Elemente ausgezeichnet ist, so liegt es auf der Hand, dass in dem Zellreichtum ein Moment gegeben ist, welches das Ana-

logon dieses histologischen Verhaltens weniger in den fertigen Typen der Bindesubstanzreihe erkennen lässt, als in dem unfertigen, noch in der Entwickelung begriffenen Bindegewebe. Es würde hier also einerseits das embryonale Gewebe, andererseits das Granulationsgewebe, wie es sich bei Wundheilung entwickelt, als Parallele heranzuziehen sein, wobei für das Sarkom als charakteristisch anzusehen ist, dass die Wucherung eben nicht zum physiologischen Abschluss gelangt, wie sie die fertige Gewebsbildung oder die Narbenbildung darstellt.

Diese Auffassung giebt sich kund in der Definition, welche Cornil und Ranvier (Manuel d'histol. path. I. pag. 112) aufstellen, nach welcher die Sarkome als Geschwülste definiert werden: „welche aus einem rein embryonalen Gewebe bestehen, oder aus einem solchen, welches nur die ersten Modificationen, die beim Uebergang in definitives Gewebe eintreten, aufweist".

Diese Stellung des Sarkoms ist namentlich gegenüber dem Carcinom weit klarer geworden, seit man in neuerer Zeit den epithelialen Ursprung des Carcinoms immer allgemeiner anerkannt hat. Für das Sarkom wurde eben immer mehr hervorgehoben, dass seine Elemente stets mit dem Bindegewebe in direktem Zusammenhang stehen, dass selbst bei den zellreichsten Formen fast immer eine gewisse Menge von Interzellularsubstanz zwischen den Zellen nachweisbar ist, dass endlich ein Gegensatz zwischen dem gefässführenden Stroma und den eigentlichen Geschwulstzellen nicht in der Weise stattfindet, wie beim Carcinom, dessen Zellen sich nach Art von Epithel- oder Drüsenzellen scharf gegen das Stroma absetzen (alveolare Anordnung).

Die Form und Consistenz der Sarkome ist sehr variabel; man findet scharf abgegrenzte, andererseits

allmählich in ihre Umgebung übergehende Formen; und bezüglich der Consistenz giebt es solche von fast Knochenhärte und andere von fast breiartiger, an das Hirnmark erinnernder Weichheit.

Auch die histologischen Elemente zeigen grosse Mannigfaltigkeit. Die Zellen des Sarkoms, welche unzweifelhaft als der wichtigste Bestandteil anzusehen sind, entsprechen zwar den physiologischen Zellen der Bindesubstanzen, sie stellen quasi hypertrophische Zustände oder weitere Entwickelung der Bindegewebszellen dar, doch sind sie sehr verschieden nach Zahl, Grösse und Form.

Ehe ich nun zur Beschreibung der mir von Herrn Hofrath von Rindfleisch gütigst überlassenen Geschwulst übergehe, möchte ich erst einen kurzen Abriss der Krankengeschichte hier einschalten.

Herr Doctor Pfeil-Schneider in Schönebeck operierte am 14. Juli 1894 die Geschwulst aus dem Coracobracchialis des linken Armes, und hatte die Freundlichkeit, mir die nun folgenden kurzen Mitteilungen über die Krankengeschichte zukommen zu lassen.

Die Anamnese ergiebt: Patient B. erkrankte zuerst anfangs Januar 1893, indem er zu genannter Zeit die Bildung eines festen Knotens an der Innenseite des linken Oberarms, nahe der Achselhöhle bemerkte. Er giebt mit voller Ueberzeugung eine Verletzung als Ursache jener Geschwulstbildung an; diese Verletzung habe in einer heftigen Zerrung des linken Armes bestanden, veranlasst durch das Band einer mit 75 Kilo Salz beladenen, von dem Rücken über die Schulter des Patienten herabgleitenden Kiepe. Die sich im Anschluss an jene Zerrung bildende Geschwulst ist zuerst mit Salbeneinreibungen, dann mit erweichenden Umschlägen behandelt worden; am 14. III. 93 wurde eine Incision gemacht, auf welche

hin sich jedoch nur Blut entleerte. Die Schnittwunde heilte, brach dann wieder auf, heilte wieder, brach wieder auf und schliesslich blieb eine Fistel zurück; jetzt begab sich Patient in die Behandlung des Herrn Dr. Pfeil-Schneider, welcher am 27. III. 94 die einer tuberculösen Abszessmembran ähnlich sehende Geschwulst gänzlich exstirpierte. Die Wunde heilte per primam. Doch schon am 11. VII. 94 sah sich Patient genöthigt, von Neuem ärztliche Hülfe in Anspruch zu nehmen, da sich die Geschwulst wieder gebildet und an ihrer Oberfläche zu exulcerieren begonnen hatte. Am 14. VII. 94 machte Herr Dr. Pfeil-Schneider die zweite Exstirpation der Geschwulst, deren mikroskopischen Befund ich im Folgenden schildern will.

Die Geschwulst wurde in Alkohol gehärtet, dann in Celloidin eingebettet; gefärbt habe ich die Schnitte mit Hämatoxylin, dann in Wasser ausgewaschen, in Alkohol entwässert und nach kurzem Verweilen in Xylolcarbol auf den Objektträger in Canadabalsam gelegt. Angefertigt wurden zwei Serien von Schnitten und zwar so, dass die eine Serie lauter senkrechte Durchschnitte lieferte durch die ganze Dicke der Geschwulst, während das andere Präparat, gerade an der Stelle, wo die neuesten Granulationen sich gezeigt hatten, mehr flächenhafte Schnitte gab. Einen wesentlichen Unterschied ergaben beide Serien bei der Untersuchung nicht, so dass ich es nicht für wichtig oder nötig halte, beide Serien in Bezug auf die mikroskopischen Bilder, welche sich ergaben, getrennt zu beschreiben.

Bei der Untersuchung mit dem Mikroskop zeigen sich schon bei schwacher Vergrösserung die Zellen als prävalierendes Element; an mehreren Stellen werden sie durchkreuzt von Bindegewebszügen; an einigen Stellen herrschen die zelligen Elemente so vor, dass von Binde-

gewebe nichts zu sehen ist, sondern das Bild wie ein Conglomerat von Zellen aussieht.

Gehen wir nun zur genaueren Betrachtung und Beschreibung der einzelnen Teile über, nämlich der Muskeln, Gefässe, des Unterhautbindegewebes und der Haut selbst, so zeigt sich folgendes:

Der Papillarkörper zeigte an verschiedenen Stellen ein abnormes Verhalten; die Papillen scheinen länger, als normal, mehr in die Tiefe gehend, verbreitert, resp. verdickt, wie hypertrophisch. Die Umgebung der Papillen erscheint mit runden Zellen, deren mehrere den Charakter von Leukocyten tragen, angefüllt.

Das Unterhautbindegewebe bietet ein Bild dar, welches vom normalen sehr abweicht: Ueberall sieht man reichliche Zellen eingestreut, welche die Bindegewebsfasern an einzelnen Stellen förmlich verdrängt haben, oder die Zellen sind so zahlreich zwischen das Bindegewebe hineingewuchert, dass dieses an manchen Stellen ganz verdrängt ist. Die Zellen zeigen in Form und Gestalt einige Verschiedenheit. Die meisten sind rundlicher Form oder ganz rund, bisweilen auch mehr länglich und nähern sich so der Spindelzellform. Auch bezüglich der Grösse der Zellen treten Schwankungen auf; wenn man sie allerdings sämmtlich als „kleine“ Zellen bezeichnen darf, so erscheinen die einen doch wieder grösser, als die anderen. Die Kerne sind bläschenförmig und recht gross; die Kernkörperchen leicht zu sehen und oft sehr glänzend.

Bei dem Vorhandensein der überaus grossen Zellenmenge tritt die Frage auf, woher wohl diese Zellenmassen stammen.

Sind sie Abkömmlinge embryonaler, beim Aufbau des Körpers nicht gebrauchter Zellhaufen? wie Cohn-

heim in seiner Hypothese über die Entstehung der Geschwülste sagt.

Es wäre ja wohl möglich, dass im embryonalen Leben ein Ueberschuss, ein Zuviel entstehen kann, wodurch die normale Grenze überschritten wird, allein es ist doch jedenfalls zu weit gegangen, das Princip der fötalen Anlage als einzige Ursache für Neubildungen aufzustellen. Ferner ist von mehreren Autoren durch competente Untersuchungen der Beweis erbracht worden, dass das in den embryonalen Organen angelegte, überschüssige Zellenmaterial bald nach der Geburt zu Grund geht.

Auch liegt gar keine Notwendigkeit vor, embryonale Zellen als Bedingung einer Geschwulstbildung anzunehmen.

Henkelom schreibt in Virchow's Archiv B. 107 pag. 393 am Schlusse seiner Betrachtung über das Verhalten der Zellen von Sarkomen einerseits und von entzündlichem Bindegewebe andererseits, dass er „deutlich verfolgen konnte die stufenweise Anschwellung der Bindegewebszellen und ihre Vorbereitung zur Proliferation in Entzündungsheerden, dass die karyokinetischen Figuren stets zu den Elementen des Bindegewebes gehörten; ferner dass die in Teilung begriffenen Sarkomzellen sich von den Zellen des wuchernden Bindegewebes nur durch ihre Grösse unterschieden, dass im Übrigen die Sarkomzellen und die Zellen im Entzündungsheerd so viel Übereinstimmendes haben, dass nur die Jugend der ersteren verhindert, sie mit den letzteren zu identifizieren".

Die Beobachtungen, dass die sarkomatösen Neubildungen aus den fertigen Bindegewebszellen entstehen, gewinnen noch an Beweiskraft, wenn man Blut- und Lymphgefässe betrachtet, welche für die Entwickelung

aller bei Sarkombildung in Betracht kommenden Vorgänge von Bedeutung sind.

Eine sehr grosse Anzahl von Blutgefässen, sowohl stärkeren, wie schwächeren Kalibers bot folgendes Bild: Auf dem Querschnitt waren die Zellen so um die Gefässe angeordnet, dass sie sich wie ein zierlicher Kranz um dieselben ausnahmen; dabei zeigt sich, dass Intima und Muscularis bei allen Gefässen intakt waren, während die Zellen der Adventitia teils schon in Rundzellen umgewandelt sind, daher die kranzartige Einfassung der Gefässe, teils im Begriff sind, es zu thun. Auf einem Längsschnitt konnte man die Wahrnehmung machen, dass das Lumen des Gefässes frei war von Zellen, während die Wandungen dicht von solchen umlagert waren und zwar erschienen die den Wandungen direkt anliegenden Zellen von mehr platter und länglicher Form, als die weiter abliegenden; die ersteren sind jedenfalls schon ihrer Form nach die jüngst gebildeten Zellen, welche bei ihrem Wachstum und ihrer Umwandlung in Rundzellen die vorher gebildeten älteren immer weiter von der Gefässwand weggedrängt haben.

Ein eigentümliches Verhalten zeigten auch die Lymphspalten, resp. die Spalträume im Bindegewebe; manche derselben waren völlig intakt, andere dagegen waren nur auf einer Seite intakt, während die andere ganz von Zellen besetzt war und zwar hier zahlreich, dort weniger zahlreich. An manchen Stellen ragten die Zellhaufen wie eine Zungenspitze in das freie Lumen der Lymphspalten, gleichsam als hätten sie das Bestreben, die andere, gegenüberliegende Wand zu erreichen.

Dieses Verhalten ist ein Beweis dafür, dass die Zellhaufen gewucherte Endothelien der Lymphspalten sind; dafür spricht auch das bei den grösseren Gefässen angetroffene Bild, denn als Grenze zwischen den Lymph-

spalten im weiteren Sinn und den Gefässen kann man die Adventitia der letzteren ansehen; diese vertritt also gewissermassen das Endothel der Lymphspalten, und oben habe ich geschildert, dass gerade die Adventitiazellen in Rundzellen umgewandelt erscheinen. Dass übrigens in den Lymphspalten an einigen Orten die Zellwucherung reichlicher war, wie an anderen, scheint ebenfalls Beweis dafür zu sein, dass die gewucherten Zellen die anderen anstecken — wenn ich so sagen darf — und in den Umwandlungsprozess hineinziehen.

Dieser Umwandlungsprozess vollzieht sich nun auf folgende Weise:

Entweder tritt gleich vollkommene Umwandlung in Rundzellen ein, oder der Kern der Endothelzellen teilt sich in zwei bis drei Kerne, welche von gemeinschaftlichem Protoplasma umgeben sind; wuchern diese eingeschlossenen Kerne weiter, so zerfällt schliesslich die gemeinsame einhüllende Protoplasmaschicht und es sind zwei resp. drei neue Rundzellen entstanden.

Dieses Bild der Lymphgefässe erinnert an einen von Herrn Hofrat von Rindfleisch (Lehrbuch der pathol. Gewebelehre) beschriebenen Fall von „Medullarsarkom des Muskels bei einem siebenjährigen Knaben“, der neben Anderem „besonders wichtig wurde für den Nachweis, dass bei den bösartigen Sarkomen, gerade wie bei den Carcinomen, die ganze Masse der zelligen Neubildung auf die Aussenfläche der Gefässterritorien, die Lymphspalten im weiteren Sinn des Wortes conzentriert ist“, und es liefert einen Beweis für die Richtigkeit der Theorie des Herrn Hofrat von Rindfleisch, welcher sagt, dass „die Sarkome Leistungen des intermediären Ernährungsapparates sind, der die Fähigkeit besitzt, fast an jeder Stelle des Körpers embryonales Bildungsgewebe zu produzieren“. Zum intermediären Ernährungsapparat gehört auch sicher-

lich das Bindegewebe mit seinen Lücken, die beständig von Lymphe durchströmt werden.

Es erübrigt nun noch, die Frage zu erledigen, wie sich die Muskulatur zur Geschwulst verhält.

Die Geschwulstzellen schieben sich von den Lymphspalten aus in das die einzelnen Muskelfasern umgebende Gewebe hinein; sie wuchern dort und vermehren sich und füllen dadurch die intermuskulären Bindegewebsspalten völlig aus. Die Folge dieses Vordringens und Anhäufens von Geschwulstzellen in den intermuskulären Bindegewebsspalten ist ein Druck, der auf die Muskelfasern ausgeübt wird und dieser Druck bedingt schliesslich eine Druck-Atrophie der einzelnen Muskelfasern; dieser Druck übt andererseits aber auch einen Reiz aus auf die Kerne des Sarkolemmschlauchs und veranlasst diese so zur Wucherung, die ihrerseits ebenfalls Druckatrophie der Muskelfasern verursacht.

Nachdem so der zerstörende Prozess einige Zeit bestanden hat, bietet eine derartige Muskelfaser etwa folgendes Bild:

Der Querschnitt zeigt, dass der Sarkolemmschlauch oft vollständig erhalten ist und dass sich keine Zerreissungen oder Annagen von aussen her nachweisen lassen. Die Höhle des Sarkolemmschlauches erscheint an vielen Stellen ganz von Geschwulstzellen eingenommen; diese Geschwulstzellen haben die Muskelfasern, die wie halbmondförmig erscheinen und deren Kern deutlich zu sehen ist, an die Wand des Sarkolemmschlauches verdrängt.

Eine Wucherung oder Vermehrung der Muskelkerne fand nicht statt und deutet dies darauf hin, dass sich die Muskelfasern der Geschwulst gegenüber passiv verhalten.

Bei der Betrachtung eines Längsschnittes präsentiert sich die Muskelfaser als ein schmales Band, während die gewucherten Zellen eine grössere Breite ihrer Masse nach einnehmen.

Auch auf dem Längsschnitt geht die Entwickelung der Sarkomzellen vom intermuskulären Bindegewebe aus; die Muskelfasern werden also gleichsam zusammengedrückt und zwar zeigen viele Bilder, dass der ausgeübte Druck allseitig ein gleichmässiger sein muss, denn es finden sich keine besonders markierten Einschnürungen, sondern eine gleichmässige Abnahme des Volumens der Fasern. Auch von den auf dem Längsschnitt getroffenen Zellen des Sarkolemmschlauchs geht eine Wucherung aus; und so gehen sie bei der Zerstörung der Muskelfasern Hand in Hand mit den von aussen her die Muskelsubstanz comprimierenden Zellen des Bindegewebes und bewirken den Untergang des Muskelgewebes durch Druck. Eine besondere Pigmentablagerung — wie sie z. B. so oft im Herzmuskel bei brauner Pigmentatrophie zu treffen ist — konnte ich in den atrophischen Muskelfasern nicht finden.

In seinen atrophischen Teilen zeigt das Muskelgewebe auch noch ein bemerkenswertes Verhalten über Quer- und Längsstreifung; es erschien mir nämlich, als ob die Querstreifung eher verschwände, als die Längsstreifung; ich kann es mir so erklären, dass beim Zusammendrücken der Muskelfasern diese durch den Druck von den Seiten her zugleich etwas in die Länge gezogen werden, und dass dadurch die Querstreifung undeutlicher gemacht wird.

Überblicken wir zum Schluss noch einmal die gemachten Angaben, so kommen wir zu dem Resultat, dass dieses, durch Trauma als ursächliche Veranlassung, entstandene Sarkom kein Produkt der Muskulatur ist, son-

dern dass es hervorgegangen ist durch Wucherung der Zellen des interstitiellen Bindegewebes, oder um die Worte des Herrn Hofrat von Rindfleisch anzuführen: „Viele pathologische Neubildungen sind Leistungen des intermediären Ernährungsapparates."

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Hofrat Prof. von Rindfleisch für gütige Überlassung des Materials und Herrn Assistenzarzt Dr. Borst für freundliche Unterstützung bei der Untersuchung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.







